

- 1 -

**Chinolin-, Isochinolin- und Phthalazinderivate als Antagonisten des
Gonadotropin freisetzenden Hormons**

This application claims the benefit of the filing date of U.S. Provisional Application
Serial No. 60/274,914 filed March 12, 2001, incorporated in its entirety herein.

Beschreibung

Das Gonadotropin freisetzende Hormon (GnRH) ist ein Hormon, welches
überwiegend, aber nicht ausschließlich, in Säugern von Nervenzellen des
Hypothalamus synthetisiert, über die Portalvene in die Hypophyse
transportiert und reguliert an die gonadotrophen Zellen abgegeben wird.
Durch Wechselwirkung mit seinem 7 Transmembrandomänen
aufweisenden Rezeptor stimuliert GnRH die Produktion und die Freisetzung
gonadotroper Hormone mittels der Second Messenger Inositol-1,4,5-
trisphosphat und Ca^{2+} -Ionen. Die durch GnRH ausgeschütteten
Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes
Hormon (FSH) stimulieren die Produktion von Sexualsteroiden und die
Keimzellreifung in beiden Geschlechtern. Zusätzlich zu GnRH (auch GnRH1
bezeichnet) gibt es zwei weitere Formen von GnRH, nämlich GnRH2 und 3.

Der GnRH-Rezeptor wird als pharmakologisches Target bei einer Reihe von
Erkrankungen verwendet, die von einer funktionierenden
Sexualhormonproduktion abhängig sind, beispielsweise Prostatakrebs,
prämenopausalem Brustkrebs, Endometriose und uterinen Fibroiden. Bei
diesen Erkrankungen können GnRH-Superagonisten oder -Antagonisten
erfolgreich eingesetzt werden. Eine mögliche weitere Indikation bildet
insbesondere die männliche Fertilitätskontrolle in Kombination mit einer
Substitutionsdosis von Androgenen.

Ein Vorteil von GnRH-Antagonisten im Vergleich zu Superagonisten ist ihre
unmittelbare Wirksamkeit bei der Blockierung der Gonadotropinsekretion.
Superagonisten bewirken anfänglich eine Überstimulation der Hypophyse,
die zu erhöhten Gonadotropin- und Sexualsteroidausschüttungen führt.

Diese hormonelle Reaktion wird aufgrund von Desensibilisierung und Herabregulierung der GnRH-Rezeptorkonzentrationen erst nach einer gewissen Verzögerung beendet. Möglicherweise können deshalb GnRH-Superagonisten, sowohl alleine als auch in Kombination mit Testosteron, die Spermaproduktion bei Männern nicht wirksam unterdrücken und sind somit nicht für die männliche Fertilitätskontrolle geeignet. Im Gegensatz dazu sind peptidische GnRH-Antagonisten, insbesondere in Kombination mit einer Substitutionsdosis von Androgen in der Lage, eine signifikante Oligozoospermie im Menschen hervorzurufen.

10

Peptidische GnRH-Antagonisten haben jedoch eine Reihe von Nachteilen. So weisen sie eine erheblich geringere Wirksamkeit als Superagonisten auf und müssen folglich in erheblich höheren Dosierungen verabreicht werden. Auch ist ihre orale Bioverfügbarkeit gering, sodass sie durch Injektion verabreicht werden müssen. Wiederholte Injektionen führen wiederum zu einer Verringerung der Compliance. Darüber hinaus ist die Synthese von peptidischen GnRH-Antagonisten im Vergleich zu nicht-peptidischen Verbindungen aufwendig und kostspielig.

15

20

Chinolin-Derivate als nichtpeptidische GnRH-Antagonisten werden beispielsweise in WO97/14682 offenbart. Bisher konnten jedoch keine nichtpeptidischen GnRH-Antagonisten auf den Markt gebracht werden.

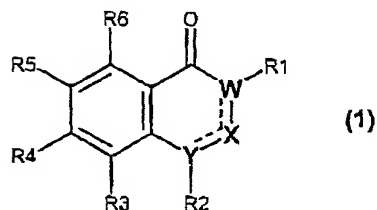
25

30

Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, neue GnRH-Antagonisten bereitzustellen, die bekannten peptidischen Verbindungen überlegen sind und eine wirksame Alternative zu bekannten nichtpeptidischen Verbindungen darstellen. Die neuen GnRH-Antagonisten sollen sowohl eine hohe Wirksamkeit als auch eine hohe orale Bioverfügbarkeit besitzen. Weiterhin sollten sie einfach und mit möglichst geringen Kosten synthetisiert werden können.

- 3 -

Diese Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (1):



5

worin

R^1 (a) eine Acylgruppe $-CO-R_{11}$ oder CN ist, wobei R_{11} ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 10 C-Atomen, oder eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenyl-, Furan- oder Thiophengruppe ist,

(b) eine Carbonsäureestergruppe $-CO-OR_{12}$ oder Carbonsäuramid-gruppe $-CO-NR_{12}R_{13}$ oder eine Gruppe $-SO_x-R_{12}$ mit $x = 0, 1$ oder 2 oder $-SO_2-NR_{12}R_{13}$ ist, wobei R_{12} ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter Phenylrest ist und R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sein kann,

oder

(c) die Gruppe $-A-NR_{14}-CO-NR_{15}R_{16}$ ist, worin A eine ggf. durch eine C_1-C_6 -Alkylgruppe substituierte Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen, insbesondere mit 1 C-Atom, eine Carbonylgruppe, ein

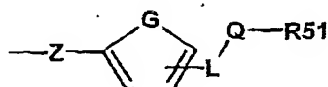
- 4 -

Sauerstoffatom oder die Gruppe $-SO_x$ - mit $X = 0, 1$ oder 2 ist, R14 und R15 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sind und R16 eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 C-Atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter heterocyclischer Ring ist,

R2 eine Gruppe $-CH(R21)R22$, wobei R21 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe oder ein ggf. substituierter Phenylring und R22 ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring sind, oder eine Gruppe $-CH_2CH(R23)R24$, mit R23 und R24 in der Bedeutung eines ggf. substituierten Phenylringes ist,

R3 und R4 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen sind und R3 auch ein Halogenatom sein kann,

R5 eine über den Rest Z verknüpfte Gruppe ist,

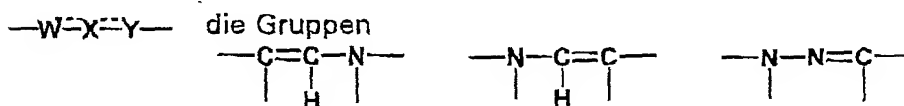


worin G $-C=C-$, $-C=N-$, $-N=C-$, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Z eine Direktbindung, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, die Gruppe $CH-R52$ oder $-CHR52-CH-R53-$, wobei R52 und R53 unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe und n der Zahlen 1 und 2 haben, eine $-C\equiv C-$ Dreifachbindung oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe $-CR52=CR53-$ oder $C=CR52R53$ ist, wobei R52 und R53 unabhängig voneinander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder

- 5 -

einer Alkylgruppe haben, L eine CH_2 - oder eine NH-Gruppe ist, Q eine Carbonyl- oder $-\text{SO}_x$ -Gruppe mit $x = 0, 1$ oder 2 ist und R51 eine ggf. durch eine Alkylgruppe substituierte Amino- oder eine gerade oder verzweigte, ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe oder eine ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3-7 Ringgliedern ist,

R6 die Gruppe $\text{CH}_2\text{-N(R61)R62}$ ist, wobei R61 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R62 eine Alkylgruppe oder eine ggf. substituierte Aralkylgruppe oder Heteroarylalkylgruppe mit 7- 20 C-Atomen sind und



in jeder Orientierung bedeuten kann, ferner alle Stereoisomeren der genannten Strukturen sowie Salze derselben mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

In den Verbindungen der Formel (1) bedeuten beispielhaft

In R1 *Gerade oder verzweigte Alkylkette:* Eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe, eine n- Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl-, n- Nonyl, n-Decyl-Gruppe. Die Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

Eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe,: eine Phenyl-, eine o-, m- p- Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,

- 6 -

3,4-, 3,5-Dimethyl-oder -Diethylphenylgruppe, eine o-, m-, p-Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodphenylgruppe oder eine Naphthylgruppe, Bevorzugt ist eine Phenylgruppe.

Eine ggf. substituierte Furan- oder Thiophengruppe: eine unsubstituierte 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-2-furyl- oder 2-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe. Bevorzugt ist eine 2-Thienyl oder 2-Furylgruppe.

Eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen: eine Benzylgruppe, eine 1-Phenyl-ethyl-, -propyl-, -butyl-, -hexyl-, -2-methylethyl-, -2-ethylethyl-, -2,2-dimethylethyl-gruppe, eine o-, m- p-Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-Dimethyl- oder -Diethylbenzylgruppe, eine 2', 3', 4'- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5', Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodbenzylgruppe oder eine 2- oder 3-Naphthylmethylgruppe, eine 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentylgruppe.

- 7 -

Eine C₁-C₆-Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe.

Ein Cycloalkylrest: ein Cyclopropan-, Cyclobutan-, Cyclopentan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Dekahydronaphthalinrest.

Ein Cycloalkylalkylrest: ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-methylrest, ein 1-Cyclopropyl-, 1-Cyclobutyl-, 1-Cyclopentyl-, 1-Cyclohexyl-, 1-Cycloheptyl-ethylrest, ein 2-Cyclopropyl-, 2-Cyclobutyl-, 2-Cyclopentyl-, 2-Cyclohexyl-, 2-Cycloheptyl-ethylrest.

Ein Heterocyclischer Ring: eine unsubstituierte 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine unsubstituierte 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-pyridylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 5-Brom-, 4-Jod-2-pyridylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-pyridylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-

- 8 -

pyridylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-pyridylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-pyridylgruppe, eine 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinylgruppe, eine 3-, 4-, 5-, 6-Pyridazinylgruppe oder eine 2-oder 3-Pyrazinylgruppe.

In R2

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

Ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring: eine Phenyl-, eine o-, m-, p-Methyl-, -Ethyl-, -Propyl-, -Isopropylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dimethyl-oder -Diethylphenylgruppe, eine o-, m-, p- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodphenylgruppe, eine o-, m-, p-Trihalogenmethylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5 Di-trihalogen-phenylgruppe, eine o-, m-, p-Methoxy-, -Ethoxy-, -Propoxy-, -Isopropoxyphenylgruppe oder eine Naphthylgruppe. Bevorzugt ist eine 2,5-Difluorphenylgruppe.

In R3

und R4

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

In R5

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

- 9 -

In R6

Eine Alkylgruppe: eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist eine Methylgruppe.

5

Eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen: eine Benzylgruppe, eine 1-Phenyl-ethyl-, -propyl-, -butyl-, -hexyl-, -2-methylethyl-, -2-ethylethyl-, -2,2-dimethylethyl-gruppe, eine o-, m- p-Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-Dimethyl- oder -Diethylbenzylgruppe, eine 2', 3', 4'- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodbenzylgruppe oder eine 2- oder 3-Naphthylmethylgruppe, eine 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentylgruppe.

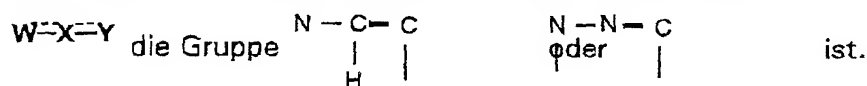
10

15

Eine Heteroaralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen: eine 2-, 3- oder 4-Pyridyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2- oder 3-Furyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2- oder 3-Thienyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Indolyl-methyl-, -ethyl- oder -propylgruppe. Bevorzugt ist die Benzylgruppe.

20

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), bei denen



Wenn R1 die Gruppe -CO-R11 ist, dann hat R11 beispielsweise die
30 bevorzugte Bedeutung Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl, 2-Thienyl und 2-Furyl. Wenn R1 die Bedeutung -CO-OR12 hat, dann kann R12 beispielsweise bevorzugt Methyl, Ethyl oder i-Propyl sein.

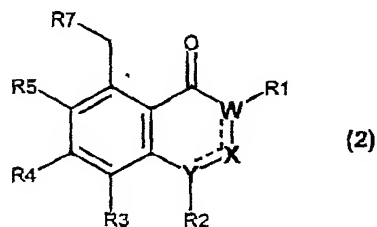
- 10 -

Weiterhin sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R² eine am aromatischen Ring durch ein oder mehrere Halogenatome, insbesondere Fluoratome substituierte aromatische Gruppe, z. B. eine Benzylgruppe, beispielsweise eine 2',6'-Difluorbenzylgruppe ist. Ebenfalls bevorzugt sind
 5 Verbindungen, bei denen mindestens einer von R³ und R⁴, insbesondere beide, Wasserstoffatome sind.

Eine bevorzugte Bedeutung von Z ist eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom, während G vorzugsweise eine -C=C-Gruppe bedeutet. L ist bevorzugt eine NH-Gruppe, während Q vorzugsweise eine Carbonylgruppe und R⁵¹ eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist. Besonders bevorzugte Bedeutungen für R⁶¹ sind Wasserstoffatome oder C₁-C₃-Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen und für R⁶² ein Aralkylrest, z.B. eine Benzylgruppe.

Die Herstellung der Verbindungen (1) erfolgt vorzugsweise durch

(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



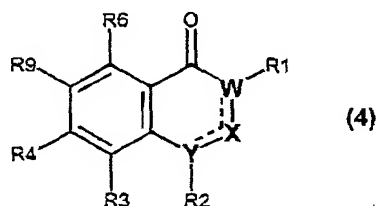
wobei R⁷ eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)

- 11 -

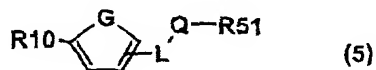
R8-N(R61)R62 (3)

wobei R8 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium- oder Bariumatom bedeutet und R61 und R62 die bei Verbindung (1) angegebenen Bedeutungen haben,

(b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (4)



worin R9 die Gruppe $-\text{OSO}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, ein Halogenatom, besonders ein Brom- oder Jodatom oder eine andere Abgangsgruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (5)

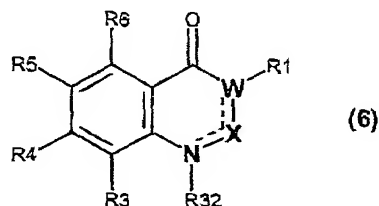


wobei R10 eine ein Metall enthaltende Gruppe, wie eine Trialkylzinngruppe, eine Halogenmagnesiumgruppe oder eine ein Nichtmetall enthaltende Gruppe, wie Bor, Silizium etc. enthaltende Gruppe, eine Dialkoxybor- oder eine Dihydroxyborgruppe, eine ggf. in ein Metallsalz, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupfersalz, überführte Hydroxy- oder Mercapto-

- 12 -

Gruppe, die Gruppe $-C\equiv C-R_{31}$ oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe $-CR_{52}=CR_{53}R_{31}$ oder $-CR_{31}=CR_{52}R_{53}$ ist, worin R_{31} eine ein Metall- oder ein Nichtmetall, wie Bor, Silizium etc. enthaltende Gruppe, wie eine Trialkylzinnguppe, eine Halogenmagnesiumgruppe, eine Dialkoxybor- oder eine Dihydroxyborgruppe, ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit oder ohne Mitwirkung eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, Nickel, Palladium, Platin oder organische Derivate der genannten Metalle;

- (c) wenn Y in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (6)



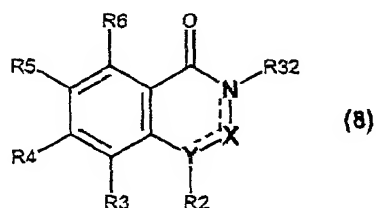
wobei R_{32} ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupferatom, bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (7)

$R_{33}-R_2$ (7)

wobei R_{33} eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe, bedeutet und R_2 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat, oder

- 13 -

- (d) wenn W in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (8)



wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupferatom, bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (9)

R33-R1 (9)

wobei R33 eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe, bedeutet und R1 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) können als Antagonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons beispielsweise zur männlichen Fertilitätskontrolle, zur Hormontherapie, zur Behandlung weiblicher Sub- und Infertilität, zur weiblichen Empfängnisverhütung und zur Tumorbekämpfung eingesetzt werden.

In der männlichen Fertilitätskontrolle bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Verringerung der Spermatogenese. Vorzugsweise erfolgt eine kombinierte Verabreichung mit Androgenen, z.B. Testosteron oder Testosteron-Derivaten, wie etwa Testosteronestern. Die Verabreichung der

- 14 -

Testosteron-Derivate kann beispielsweise durch Injektion, z.B. durch intramuskuläre Depotinjektion erfolgen.

Auch in der Hormontherapie, beispielsweise zur Behandlung von Endometriose, Uterus-Leiomyomen und uterinen Fibroiden können die Verbindungen (1) gegebenenfalls in Kombination mit anderen Hormonen, z.B. Östrogenen oder/und Progestinen, eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen GnRH-Antagonisten und gewebe selektiven partiellen Östrogenagonisten wie Raloxifen®. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) zur Erhöhung der weiblichen Fertilität, beispielsweise durch Induzierung der Ovulation, und der Behandlung von Sterilität eingesetzt werden.

Andererseits sind die Verbindungen (1) auch für die Empfängnisverhütung bei Frauen geeignet. So kann der GnRH-Antagonist an den Tagen 1 bis 15 des Zyklus zusammen mit Östrogen, vorzugsweise mit sehr geringen Östrogendosierungen, verabreicht werden. An den Tagen 16 bis 21 des Einnahmezyklus wird Progestagen der Östrogen-GnRH-Antagonist-Kombination zugesetzt. Der GnRH-Antagonist kann kontinuierlich über die gesamte Zyklusdauer verabreicht werden. Auf diese Weise kann eine Verringerung der Hormondosierungen und somit eine Verringerung der Nebenwirkungen von unphysiologischen Hormonspiegeln erreicht werden. Weiterhin können vorteilhafte Wirkungen bei Frauen erzielt werden, die an polyzystischem Ovariensyndrom und Androgen-abhängigen Erkrankungen wie Akne, Seborrhoe und Hirsutismus leiden. Auch ist eine verbesserte Zykluskontrolle gegenüber bisherigen Verabreichungsmethoden zu erwarten. Weitere Indikationen sind benigne Prostatahyperplasie, Gonadenprotektion bei Chemotherapie, kontrollierte Ovarienstimulation/ künstliche Reproduktionstechniken, frühkindliche Entwicklungsstörungen, z.B. Pubertas praecox und polyzystische Ovarien.

- 15 -

Schließlich können die erfindungsgemäßen GnRH-Agonisten auch für die Behandlung von hormonabhängigen Tumorerkrankungen, wie prämenopausalem Brustkrebs, Prostatakrebs, Eierstockkrebs und Endometriumkrebs eingesetzt werden, indem sie die endogenen Sexualsteroidhormone unterdrücken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) sind als GnRH-Antagonisten zur Verabreichung für den Menschen, jedoch auch für veterinärmedizinische Zwecke, z.B. bei Haus- und Nutztieren, aber auch bei Wildtieren geeignet.

Die Verabreichung kann auf bekannte Art und Weise beispielsweise oral, topisch, rektal, intravaginal, nasal oder durch Injektionen erfolgen. Die orale Verabreichung ist bevorzugt. Die Verbindungen (1) werden in eine verabreichungsfähige Form gebracht und gegebenenfalls mit pharmazeutisch akzeptablen Träger- bzw. Verdünnungsmitteln vermischt werden. Die orale Verabreichung kann beispielsweise in fester Form als Tablette, Kapsel, Dragee oder Pulver, jedoch auch in Form einer trinkbaren Lösung erfolgen. Die nicht orale Verabreichung kann beispielsweise durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion oder durch Salben, Cremes oder Suppositorien erfolgen. Gegebenenfalls kann auch eine Verabreichung als Retardform erfolgen. Die Dosierung kann je nach Art der Indikation, der Schwere der Erkrankung, dem Alter, Geschlecht, Körpergewicht und der Sensitivität des zu behandelnden Subjekts variieren. Vorzugsweise werden Dosierungen von 0,01 bis 30 mg, besonders bevorzugt von 0,1 bis 3 mg und am meisten bevorzugt von 0,1 bis 1 mg pro kg Körpergewicht und Tag verabreicht. Die Verabreichung kann in einer einzigen Dosis oder mehreren getrennten Dosierungen erfolgen.

Im Folgenden ist eine Reihe besonders bevorzugter Verbindungen (1) aufgelistet:

- 16 -

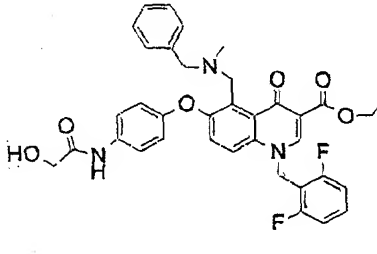
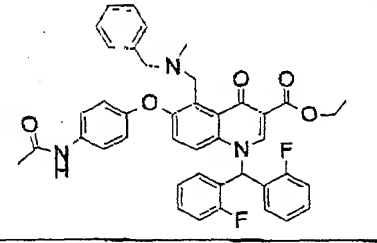
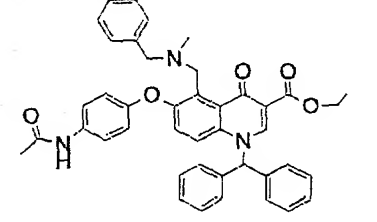
Besonders bevorzugte Verbindungen

	6-(4-Acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-(4-Acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(4-Acetamidophenyl)-3-isobutyryl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin
	6-(2-Acetamido-5-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-isopropylester
	6-(3-Acetamido-6-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-(5-Acetamido-2-thienyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-[1-(4-Acetamidophenyl)-vinyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

- 17 -

	R- und S- und R,S-6-[1-(4-Acetamidophenyl)-ethyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	5-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-methansulfonylamidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(3-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(2-Acetamido-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(2-Methylaminocarbonyl-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-yl]-methyl-3-pyridin-2-yl-harnstoff
	1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-yl]-oxy-3-pyridin-2-yl-harnstoff

- 18 -

	6-(4-Hydroxyacetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-[bis-(2-fluor-phenyl)-methyl]-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-diphenylmethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

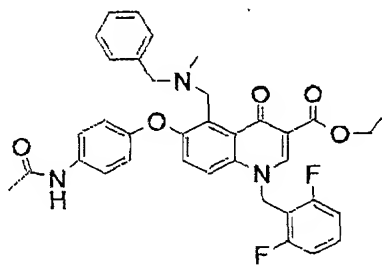
- 19 -

Weiterhin soll die Erfindung durch die folgenden Beispiele erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

5 Beispiel 1

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



78 mg 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 3 ml Dimethylformamid, wurden mit 84 l N-Methylbenzylamin und 84 l N,N-Diisopropyl-ethylamin bei 0°C versetzt und bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 20 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und danach mit n-Hexan gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhält 70 mg der Titelverbindung.

NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 1.9 (s; 3H; NCH₃); 2.05 (s; 3H; CH₃); 3.55 (s; 2H; NCH₂); 4.27 (q; 2H; OCH₂); 4.91 (s; 2H; NCH₂); 5.68 (s; 2H; NCH₂); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.1-7.22 (m; 7H; ArCH); 7.26 (d; 1H; ArCH); 7.42-7.6 (m; 4H; ArCH); 8.72 (s; 1H; NCH); 9.9 (s; 1H; NH)

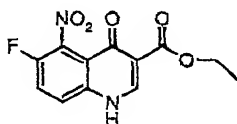
MS: FAB: M⁺ + 1 = 526 [M = 525]

- 20 -

Das Ausgangsmaterial, 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluor-benzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, wurde auf folgendem Weg erhalten:

5

a. 1,4-Dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester



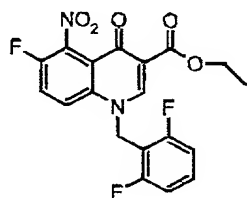
- 10 50 g 4-Fluor-3-nitroanilin und 69 g Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester wurden 3 Stunden auf 120°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf n-Hexan gegeben, 2 Stunden gerührt und das kristalline Material abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält 93 g N-(4-Fluor-3-nitrophenyl)-aminomethylenmalonsäure-diethylester. In 3 Portionen zu 31 g
- 15 wird dieser zu jeweils 150 ml eines auf 260°C vorgeheizten Gemisches aus 26,5% Diphenyl und 73,5% Diphenylether (DOWTHERM A®) gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit 500 ml n-Hexan verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Man erhält insgesamt
- 20 64 g eines Gemisches von 1,4-Dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester und von 1,4-Dihydro-6-fluor-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester.

NMR: = 1.31 (t; 3H; CH₃); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 7.88 (s; 1H; ArCH; Isomer A); 7.92 (s; 1H; ArCH; Isomer A); 8.1 (d; 1H; ArCH; Isomer B); 8.45 (d; 1H; ArCH; Isomer B); 8.59 + 8.69 (2s; je 1H; NCH; A + B)

MS: E I: M⁺ = 280 [M = 280]

- 21 -

b. 1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester



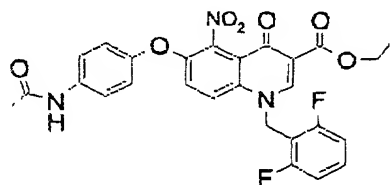
5 22 g des vorstehend beschriebenen Gemisches werden in 500 ml Dimethylformamid mit 16 g Kaliumcarbonat und 23,7 g 2,6-Difluorbenzylbromid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat
10 und Eindampfen im Vakuum werden 500 ml n-Hexan zugegeben und es wird 15 Minuten gerührt. Nach Dekantieren der Hexanphase wird der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält 10,4 g der Titelverbindung.

15 NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 5.84 (s; 2H; NCH₂); 7.15 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.45 - 7.55 (m; 1H; ArCH); 7.92 (dd; 1H; ArCH); 8.04 - 8.14 (m; 1H; ArCH); 8.96 (s; 1H; NCH);

MS: EI: M⁺ = 406 [M = 406]

20

c. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



25

- 22 -

3,74 g 4-Acetamidophenol in 40 ml Dimethylformamid werden mit 733 mg Natriumhydrid (80% in Mineralöl) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird diese Lösung zu 5 g der vorstehend beschriebenen Verbindung, gelöst in 40 ml Dimethylformamid, gegeben.

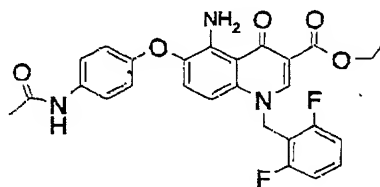
- 5 Nach 5 Stunden bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf Eiswasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan / 2-Propanol 95:5) erhält man 5,17 g der Titelverbindung.

10 NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 2.03 (s; 3H; CH₃); 4.27 (q; 2H; OCH₂); 5.79 (s; 2H; NCH₂); 7.01 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.23 (m; 2H; ArCH); 7.43 - 7.56 (m; 2H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.8 (d; 1H; ArCH); 8.93 (s; 1H; NCH); 9.97 (1H; S; NH)

MS: E I: M⁺ = 537 [M = 537]

15

d. 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-amino-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



20

5,1 g der vorgenannten Verbindung werden in 650 ml Methanol mit 510 mg Palladium/Kohle (10%) hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator und Eindampfen erhält man 4,55 g der Titelverbindung.

25

NMR: = 1.29 (t; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 3.25 (s; 2H; NH₂); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 5.55 (s; 2H; NCH₂); 6.55 (d; 1H; ArCH); 6.86 (d; 2H; ArCH); 7.07 (d; 1H; ArCH); 7.1 - 7.22 (m; 2H; ArCH);

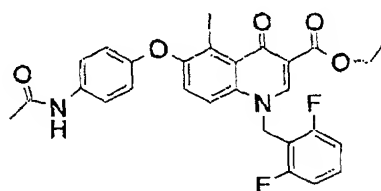
- 23 -

7.4 - 7.55 (m; 3H; ArCH); 8.71 (s; 1H; NCH); 9.8 (s; 1H, NH);

MS: E I: $M^{\oplus} = 507$ [M = 507]

5

e. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-jod-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



10

2 g der vorgenannten Verbindung werden im Gemisch von 24 ml konzentrierter Schwefelsäure und 12 ml Wasser gelöst und bei 0°C mit 325 mg Natriumnitrit in 4 ml Wasser versetzt. Nach 15 Minuten wird mit Natriumbicarbonatlösung ein pH von 3 eingestellt und 100 mg Harnstoff zugegeben. Dann werden 723 mg Kaliumjodid in 0,5 ml Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan / Methanol (95:5, v/v) wird die organische Phase mit wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-15% Isopropanol) erhält man 697 mg der Titelverbindung.

15

20

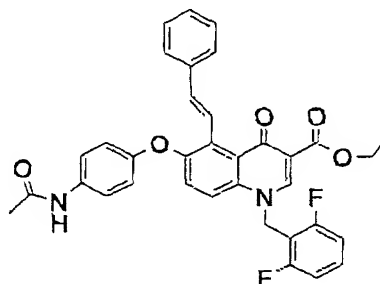
NMR: = 1.3 (t; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 4.25 (q; 2H; OCH₂); 5,71 (s; 2H; NCH₂); 6.83 (d; 2H; ArCH); 7.1 - 7.2 (2H; m; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.41 - 7.63 (m; 4H; ArCH); 8.83 (s; 1H; N-CH); 9.95 (s; 1H; NH)

25

MS: es: $M^{\oplus} + 1 = 493$ [M = 492]

- 24 -

f. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-5-styryl-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



5

550 mg der oben genannten Jodverbindung, 198 mg Styrylboronsäure, 55 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0), 1,1 ml 2 molare Natriumcarbonatlösung, 2,2 ml Ethanol und 22 ml Toluol werden 6
10 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird Wasser zugesetzt, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-10% Isopropanol) gereinigt. Man erhält 902 mg der Titelverbindung.

15

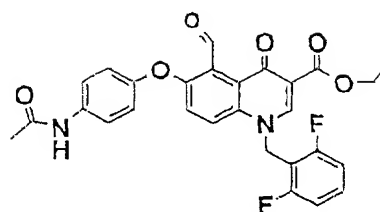
NMR: = 1.28 (t; 3H; CH₃); 2.0 (s; 3H; CH₃); 4.24 (q; 2H; OCH₂); 5.7 (s; 2H; N-CH₂); 6.75 - 6.85 (m; 3H; ArCH; CH=CH); 7.08 - 7.28 (m; 3H; ArCH); 7.3 - 7.68 (m; 9H; ArCH); 7.86 (d; 1H; CH=CH); 8.75 (s; 1H; NCH); 9.72 (1H; S; NH)

20 MS: es: M⁺ + 1 = 595 [M = 594]

g. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-formyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

25

- 25 -

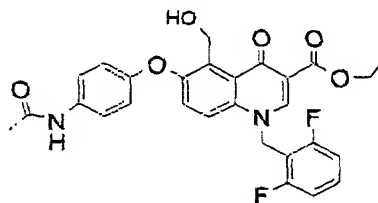


450 mg der oben genannten Styrylverbindung werden in 25 ml
Tetrahydrofuran und 7 ml Wasser gelöst und mit 0,11 ml einer 2,5
5 prozentigen Lösung von Osmiumtetroxid in tert. Butanol versetzt. Nach 15
Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 482 mg, nach 20 und 22
Stunden 100 mg und nach 24 Stunden weitere 100 mg Natriumperjodat
zugesetzt. Nach 26 Stunden wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat
extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird
10 eingedampft. Man erhält 352 mg der Titelverbindung als Schaum.

NMR: = 1.29 (t; 3H; CH₃); 2.01 (s; 3H; CH₃); 4.27 (q; 2H; OCH₂);
5.71 (s; NCH₂); 6.91 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H;
ArCH); 7.4 (d; 1H; ArCH); 7.43 - 7.64 (m; 3H; ArCH); 7.72
15 (d; 1H; ArCH); 9.0 (d; 1H; NCH); 9.97 (s; 1H; NH); 10.44 (s;
1H; CHO)

MS: FAB: M⁺ + 1 = 521 [M = 520]

20 h. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-
hydroxymethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



- 26 -

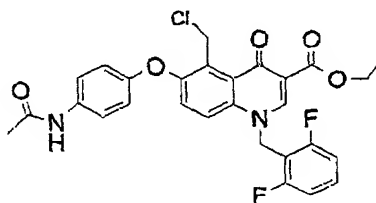
300 mg des oben genannten Aldehyds werden in 13,8 ml Essigsäure gelöst und im Abstand von 10 Minuten mit 3 Portionen von je 10 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-10% Isopropanol) erhält man 129 mg der Titelverbindung als Schaum.

10 MNR: = 1.31 (t; 3H; CH₃); 2.02 (s; 3H; CH₃); 4.27 (q; 2H; OCH₂); 4.86 (d; 2H; OCH₂); 5.12 (t; 1H; OH); 5.8 (s; 2H; NCH₂); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.38 (d; 1H; ArCH); 7.42 - 7.59 (m; 3H; ArCH); 7.63 (d; 1H; ArCH); 8.94 (s; 1H; NCH); 9.5 (s; 1H, NH)

15 MS: FAB: M⁺ + 1 = 523 [M = 522]

20

i. **6-(4-Acetamidophenoxy)-5-chlormethyl-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



25

80 mg des vorstehend genannten Alkohols werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 20 Minuten bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert und

- 27 -

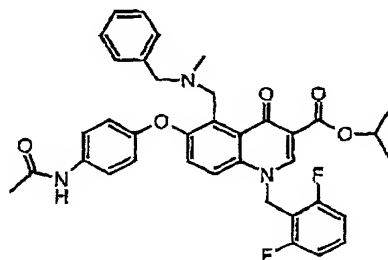
die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Man erhält 80 mg der Titelverbindung als Schaum.

- 5 NMR: = 1.33 (t; 3H; CH₃); 2.07 (s; 3H; CH₃); 4.3 (q; 2H; OCH₂); 5.66 (s; 2H; CH₂Cl); 5.75 (s; 2H; NCH₂); 6.98 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.53 (t; 1H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.68 (d; 1H; ArCH); 8.82 (s; 1H; NCH); 9.98 (s; 1H; NH)
- 10 MS: es: M⁺ + 1 = 541 / 543 [M = 540/542]

15

20 **Beispiel 2**

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluor- benzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester



25

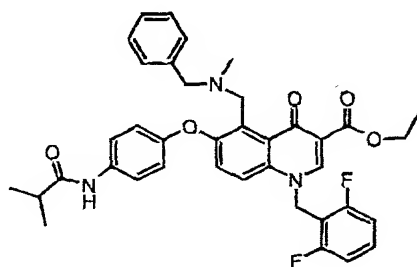
Diese Verbindung entsteht aus 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-

- 28 -

carbonsäure-ethylester durch Erhitzen mit Titan-tetraisopropylat in Isopropanol.

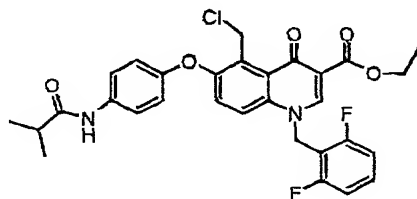
Beispiel 3

- 5 **5-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



- 10 Diese Verbindung entsteht analog Beispiel 1 aus 5-(Chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester und N-Methylbenzylamin als Schaum.

- a. **5-(Chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**

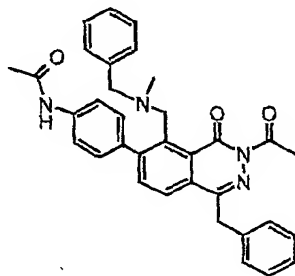


- 20 Diese Verbindung wird erhalten, wenn man in Beispiel 1/c. 4-Isobutyramidophenol anstelle 4-Acetamidophenol verwendet und analog Beispiel 1/d. bis Beispiel 1/i. weiter umsetzt.

- 29 -

Beispiel 4

3-Acetyl-6-(4-acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on

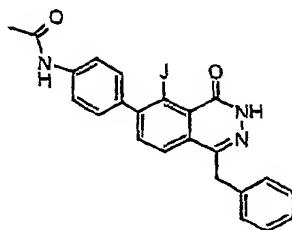


5

Man erhält die Titelverbindung, indem man 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid umsetzt.

6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on erhält man auf folgendem Wege:

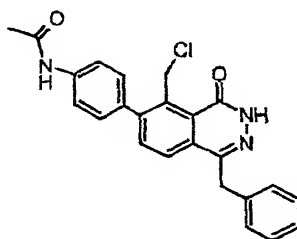
a. **6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-jod-phthalazin-4-on**



1-Benzyl-5,6-dijod-phthalazin-4-on (Indian J. Chem. 16B, 1978, 301-304) werden analog Beisp. 1/f. mit 1 Äquivalent 4-Acetamidophenyl-boronsäure umgesetzt. Die Titelverbindung erhält man rein durch Chromatographie an Kieselgel.

- 30 -

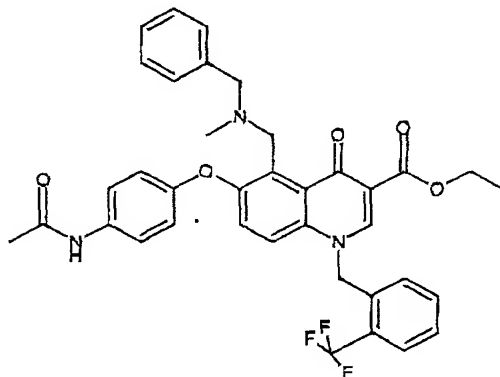
b. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-chlormethyl-phthalazin-4-on



- 5 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl- 5-jod-phthalazin-4-on wird analog Beispiel 1 / f.-i. weiter zur Titelverbindung umgesetzt.

Beispiel 5

10 6- (4-Acetamidophenoxy) - 5- (N-benzyl - N - methylamino -methyl) -1,4-dihydro - 4-oxo - 1 - (2'- trifluormethylbenzyl) - chinolin - 3-carbonsäure - ethylester



130 mg (0,226 mmol) 6-(4-Acetamidophenoxy)-5- (chlormethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluormethylbenzyl)-chinolin-3-carbonsäure-ethylester,
 25 gelöst in 5 ml DMF, werden bei -5° C mit 125 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin und 126 µl (0,97 mmol) N-Benzyl-methylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt anschließend das Reaktionsgemisch zu 50 ml gesättigter

- 31 -

Natriumbicarbonatlösung. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Elutionsmittel aus

90 Teilen Dichlormethan, 10 Teilen Ethanol und 1 Teil konz. Ammoniak

(R_f : 0,38).2

Es werden 45 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

MS / Molpeak, $M^+ = 658$

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluormethylbenzyl)- chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter Verwendung von 2'-Trifluormethyl-benzylbromid an Stelle von 2,6-Difluormethylbenzylbromid hergestellt.

Beispiel 6

6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

35 mg (0.061 mmol) 6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 1.3 l DMF, werden bei 0°C mit 35 l N,N-Diisopropylethylamin und 35 l (0.25 mmol) N-Methylbenzylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt dann das Reaktionsgemisch zu 10 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der angefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Hexan gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

Es werden 27 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

MS (esi): $M^+ + 1 = 626$ [$M = 625$]

- 32 -

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter Verwendung von 4-Hydroxy-N-methylbenzoesäureamid an Stelle von 4-Acetamidophenol hergestellt.

Beispiel 7

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylamino-methyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

45 mg (0.081 mmol) 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 1.7 ml DMF, werden bei 0°C mit 46 l N,N-Diisopropyl-ethylamin und 46 l (0.33 mmol) N-Methylbenzylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt dann das Reaktionsgemisch zu 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der angefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Hexan gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.

Es werden 32 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

MS (esi): $M^+ + 1 = 639$ [$M = 638$]

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter Verwendung von 1-Chlormethylnaphthalin an Stelle von 2,6-Difluormethylbenzylbromid hergestellt.

Beispiel 8

Nachweis der antagonistischen Wirkung

a) Materialien

5 Buserelin wurde von Welding (Frankfurt/Main, Deutschland) bezogen. Die Verbindung wurde mit ^{125}I durch Verwendung der Chloramin T-Methode und Na^{125}I (4000 Ci/mmol; Amersham-Buchler, Braunschweig, Deutschland) markiert. Die markierte Substanz wurde durch Reverse Phase HPLC auf einer Spherisorb ODS II-Säule (250 x 4 mm, Teilchengröße 3 μm)
10 durch Elution mit 50 % Acetonitril/0,15 % Trifluoressigsäure bei einer Fließrate von 0,5 ml/min aufgereinigt. Die spezifische Aktivität war 2000 Ci/mmol.

Alle anderen Chemikalien wurden aus kommerziellen Quelle im höchsten
15 verfügbaren Reinheitsgrad bezogen.

b) Zellkultur

Alpha T3-1-Zellen (Bilezikjian et. al., Mol. Endocrinol 5 (1991), 347-355) wurden in DMEM-Medium (Gibco-BRL, Eggenstein-Leopoldshafen, Deutschland) mit Penicillin (100 I.U./ml), Streptomycin (0,1 mg/ml) und
20 Glutamin (0,01 mol/l) und 10 % fötalem Kälberserum (FCS; PAA Laboratories, Coelbe, Deutschland) auf Plastikgewebekulturplatten (Nunc, 245 x 245 x 20 mm) kultiviert. CHO-3-Zellen (Schmid et. al., J. Biol. Chem. 275 (2000), 9193-9200) wurden unter identischen Bedingungen
25 kultiviert, abgesehen davon, dass Ham's F12-Medium (Gibco-BRL) verwendet wurde.

10 konfluente Zellkulturplatten wurden zweimal mit 50 ml Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) gespült. Die Zellen wurden durch Abschaben
30 mit einem Gummischaber in 5 ml PBS geerntet und durch Zentrifugation bei 800 Upm für 10 min in einer Laborzentrifuge (Heraeus) sedimentiert. Das Zellpellet wurde in 5 ml 0,25 mol/l Saccharose/0,01 mol/l Triethanolamin,

- 34 -

pH 7,4 resuspendiert. Die Zellen wurden durch drei Zyklen Einfrieren in Trockeneis/Ethanolbad und Auftauen bei Raumtemperatur lysiert. Das Lysat wurde bei 900 Upm für 10 min zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde bei 18.000 Upm in einem Sorvall SS34 Rotor für 30 min zentrifugiert. Das Pellet (Zellmembranen) wurde durch Pottern in 5 ml Assaypuffer (0,25 mol/l Saccharose, 0,01 mol/l Triethanolamin, pH 7,5, 1 mg/ml Ovalbumin) suspendiert und in 200 l Aliquots bei -20 °C aufbewahrt. Die Proteinbestimmung erfolgte nach der Methode von Bradford (Anal. Biochem. 72 (1976), 248-254).

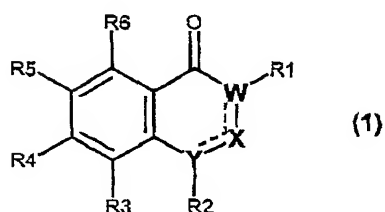
c. Rezeptorassay

Bindungsuntersuchungen für Kompetitionskurven wurden als Triplikate durchgeführt. Eine Testprobe enthielt 60 l Zellmembransuspension (10 g Protein für T3-1-Zellen oder 40 g Protein für CHO3-Zellen), 20 l ¹²⁵I markiertes Buserelin (100.000 lpm pro Probe für Kompetitionskurven und zwischen 1.500 und 200.000 lpm für Sättigungsexperimente) und 20 l Testpuffer oder Testverbindungslösung. Die Testverbindungen wurden in destilliertem Wasser oder 50 % Ethanol gelöst. Serielle Verdünnungen (5×10^{-6} mol/l bis 5×10^{-12} mol/l) wurden in Testpuffer hergestellt. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart eines Überschusses an unmarkiertem Buserelin (10^{-6} mol/l) bestimmt. Die Testproben wurden für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Gebundener und freier Ligand wurden durch Filtration (Whatman GF/C-Filter 2,5 cm Durchmesser) unter Verwendung einer Amicon 10x Sammelvorrichtung getrennt und zweimal mit 5 ml 0,02 mol/l Tris/HCl, pH 7,4 gewaschen. Die Filter wurden mit 0,3 % Polyethylenimin (Serva; Heidelberg, Deutschland) für 30 min befeuchtet, um die unspezifische Bindung zu verringern. Die durch die Filter zurückgehaltene Radioaktivität wurde in einem 5 Kanal-Gamma-Zähler (Wallac-LKB 1470 Wizard) bestimmt.

- 35 -

Ansprüche**1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1):**

5



worin

- R¹** (a) eine Acylgruppe $-\text{CO}-\text{R}_{11}$ oder CN ist, wobei R_{11} ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 10 C-Atomen, oder eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenyl-, Furan- oder Thiophengruppe ist,
- (b) eine Carbonsäureestergruppe $-\text{CO}-\text{OR}_{12}$ oder Carbonsäuramid-gruppe $-\text{CO}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ oder eine Gruppe $-\text{SO}_x-\text{R}_{12}$ mit $x = 0, 1$ oder 2 oder $-\text{SO}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ist, wobei R_{12} ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Aalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter Phenylrest ist und R_{13} ein Wasserstoffatom

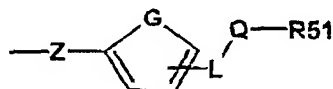
25

- 36 -

oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sein kann,

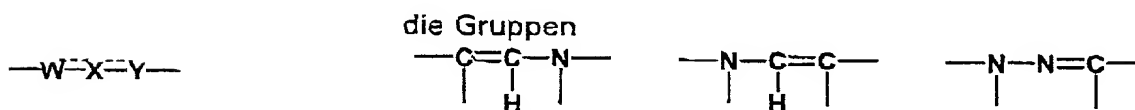
oder

- (c) die Gruppe -A-NR₁₄-CO-NR₁₅R₁₆ ist, worin A eine ggf. durch eine C₁-C₆-Alkylgruppe substituierte Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen, insbesondere mit 1 C-Atom, eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom oder die Gruppe -SO_x- mit X = 0, 1 oder 2 ist, R₁₄ und R₁₅ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sind und R₁₆ eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 C-Atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, eine Arylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter heterocyclischer Ring ist,
- R₂ eine Gruppe -CH(R₂₁)R₂₂, wobei R₂₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder ein ggf. substituierter Phenylring und R₂₂ ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring sind oder eine Gruppe -CH₂CH(R₂₃)R₂₄, mit R₂₃ und R₂₄ in der Bedeutung eines ggf. substituierten Phenylringes ist,
- R₃ und R₄ jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen sind und R₃ auch ein Halogenatom sein kann,
- R₅ eine über den Rest Z verknüpfte Gruppe ist,



worin G -C=C-, -C=N-, -N=C-, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Z eine Direktbindung, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, die Gruppe CH-R₅₂ oder -CH-R₅₃-

, wobei R52 und R53 unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe und n der Zahlen 1 und 2 haben, eine $-C\equiv C$ -Dreifachbindung oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe $-CR52=CR53-$ oder $C=CR52R53$ ist, wobei R52 und R53 unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe haben, L eine CH_2 - oder eine NH-Gruppe ist, Q eine Carbonyl- oder $-SO_x$ -Gruppe mit $x = 0, 1$ oder 2 ist und R51 eine ggf. durch eine Alkylgruppe substituierte Amino- oder eine gerade oder verzweigte, ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe oder eine ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3-7 Ringgliedern ist, R6 die Gruppe $CH_2-N(R61)R62$ ist, wobei R61 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R62 eine Alkylgruppe oder eine ggf. substituierte Aralkylgruppe oder Heteroarylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen sind und



in jeder Orientierung bedeuten kann, ferner alle Stereoisomeren der genannten Strukturen sowie Salze derselben mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

dass W---X---Y die Gruppe $\begin{array}{c} \text{N---C---C} \\ | \quad | \\ \text{H} \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{C---N---N} \\ | \quad | \end{array}$ ist.

- 38 -

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass R1 die Gruppe -CO-R11 ist.

5 4. Verbindungen nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass R11 aus Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl, 2-Thienyl und 2-Furyl
ausgewählt ist.

10 5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass R1 die Gruppe -CO-OR12 ist.

15 6. Verbindungen nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass R12 aus Methyl, Ethyl oder i-Propyl ausgewählt ist.

20 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass R2 eine 2',5'-Difluorbenzylgruppe ist.

25 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass R3 und R4 Wasserstoffatome sind.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass Z eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom ist.

30 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass G - C = C - bedeutet.

- 39 -

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass L eine NH-Gruppe ist.

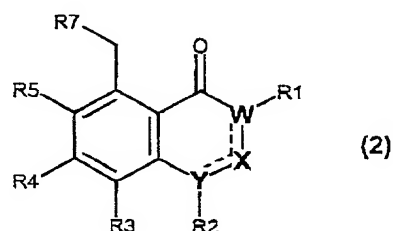
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass Q eine Carbonylgruppe ist und R₅₁ eine C₁-C₆-Alkylgruppe ist.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass R₆₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist oder/und
R₆₂ eine Benzylgruppe ist.

14. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13
als Antagonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (GnRH).

15. Verwendung nach Anspruch 14 zur männlichen Fertilitätskontrolle,
zur Hormontherapie, zur Behandlung weiblicher Sub- und Infertilität,
zur weiblichen Empfängnisverhütung und zur Tumorbekämpfung.

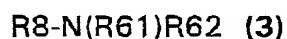
16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
(1) durch
(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



- 40 -

wobei R7 eine Abgangsgruppe bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)

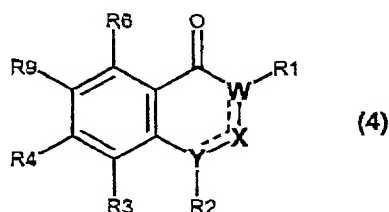
5



wobei R8 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und R61 und R62 die bei Verbindung (1) angegebenen Bedeutungen haben,

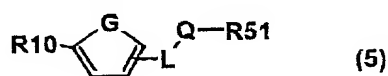
10

(b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (4)



15

worin R9 die Gruppe $-OSO_2C_nF_{2n+1}$, ein Halogenatom, besonders ein Brom- oder Jodatome oder eine andere Abgangsgruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (5)



20

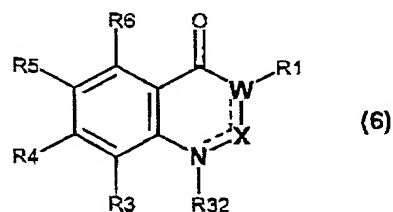
wobei R10 eine ein Metall oder ein Nichtmetall enthaltende Gruppe, eine ggf. in ein Metallsalz überführte Hydroxy- oder Mercapto-Gruppe, die Gruppe $-C\equiv C-R31$ oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe $-CR52=CR53R31$ oder $-CR31=CR52R53$ ist, worin R31 eine ein Metall oder ein

25

- 41 -

Nichtmetall enthaltende Gruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit oder ohne Mitwirkung eines Katalysators;

- (c) wenn Y in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (6)

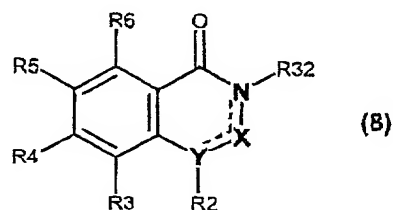


wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (7)

R33-R2 (7)

wobei R33 eine Abgangsgruppe bedeutet und R2 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat, oder

- (d) wenn W in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (8)



- 42 -

wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (9)

5

R33-R1 (9)

wobei R33 eine Abgangsgruppe bedeutet und R1 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat.

Cell	Time	Temp	Pressure	Flow	Conc	Rate	Yield	Product
1	10 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
2	20 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
3	30 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
4	40 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
5	50 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
6	60 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
7	70 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
8	80 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
9	90 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
10	100 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
11	110 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
12	120 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
13	130 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
14	140 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
15	150 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
16	160 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
17	170 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
18	180 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
19	190 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
20	200 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
21	210 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
22	220 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
23	230 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
24	240 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
25	250 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
26	260 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
27	270 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
28	280 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
29	290 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
30	300 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
31	310 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
32	320 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
33	330 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
34	340 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
35	350 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
36	360 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
37	370 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
38	380 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
39	390 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
40	400 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
41	410 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
42	420 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	0.1 M
43	430 min	100°C	1 atm	100 ml/min	0.1 M	0.1 M	0.1 M	

- 43 -

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Chinolin-, Isochinolin- und Phthalazinderivate als

5 Antagonisten des Gonadotropin freisetzenden Hormons.

10 pu/ANM/22843PDE 21.02.2001

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1065
1066
1067
1068
1069
1070
1071
1072
1073
1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1104
1105
1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179
1180
1181
1182
1183
1184
1185
1186
1187
1188
1189
1190
1191
1192
1193
1194
1195
1196
1197
1198
1199
1200
1201
1202
1203
1204
1205
1206
1207
1208
1209
1210
1211
1212
1213
1214
1215
1216
1217
1218
1219
1220
1221
1222
1223
1224
1225
1226
1227
1228
1229
1230
1231
1232
1233
1234
1235
1236
1237
1238
1239
1240
1241
1242
1243
1244
1245
1246
1247
1248
1249
1250
1251
1252
1253
1254
1255
1256
1257
1258
1259
1260
1261
1262
1263
1264
1265
1266
1267
1268
1269
1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
1952
1953
1954
1955
1956
1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
2027
2028
2029
2030
2031
2032
2033
2034
2035
2036
2037
2038
2039
2040
2041
2042
2043
2044
2045
2046
2047
2048
2049
2050
2051
2052
2053
2054
2055
2056
2057
2058
2059
2060
2061
2062
2063
2064
2065
2066
2067
2068
2069
2070
2071
2072
2073
2074
2075
2076
2077
2078
2079
2080
2081
2082
2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103
2104
2105
2106
2107
2108
2109
2110
2111
2112
2113
2114
2115
2116
2117
2118
2119
2120
2121
2122
2123
2124
2125
2126
2127
2128
2129
2130
2131
2132
2133
2134
2135
2136
2137
2138
2139
2140
2141
2142
2143
2144
2145
2146
2147
2148
2149
2150
2151
2152
2153
2154
2155
2156
2157
2158
2159
2160
2161
2162
2163
2164
2165
2166
2167
2168
2169
2170
2171
2172
2173
2174
2175
2176
2177
2178
2179
2180
2181
2182
2183
2184
2185
2186